



## 遺伝子診療へ向けて

著者	松原 洋一
雑誌名	東北医学雑誌
巻	113
号	2
ページ	139-142
発行年	2002-02
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/51259">http://hdl.handle.net/10097/51259</a>

—— 教授就任記念講演 ——

第 86 回東北医学会総会 2001 年 5 月 25 日：医学部臨床大講堂

## 遺伝子診療へ向けて

東 北 大 学 教 授

松 原 洋 一

——教授就任記念講演——

## 遺伝子診療へ向けて

## Toward Gene Medicine

松 原 洋 一

東北大学大学院医学系研究科 医科学専攻 小児医学講座 遺伝病学分野

## I. はじめに

つい先頃、ヒトゲノム解読がほぼ終了したとの宣言がなされた。ヒトゲノム科学の飛躍的な進展とともに、医学はその研究面・臨床面において大きな変貌を遂げようとしている。いま私たちは、ヒトを構成するのに必要な遺伝子情報をほぼすべて手に入れ、そこに記された生命の秘密と表裏一体となった疾患発症のメカニズムを解明するための探検地図が目の前に用意された状況にある。医学の歴史において、これほどエキサイティングな時代に巡り合わせたことは、私たちにとってこのうえない幸運といえよう。

本稿では、わたしが所属する遺伝病学分野における研究について紹介するとともに、遺伝子医療の展望について述べたい。

## II. 遺伝性疾患原因遺伝子のクローニングと遺伝子変異の同定

遺伝病学分野(旧名称: 病態代謝学講座, ホームページ: <http://www.medgen.med.tohoku.ac.jp>)は、前任の成澤邦明教授(現・名誉教授)のもとで、スタッフである呉 繁夫、鈴木洋一、青木洋子、わたし、そして大学院生たちとともに、様々な遺伝性疾患における原因遺伝子と遺伝子変異の同定、疾患病態の解明、遺伝子診断法の開発、遺伝子治療の検討などの研究を行ってきた。私たちが世界に先駆けておこなったcDNA クローニングや病因変異の同定の例として、松原の中鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症<sup>1,2)</sup>、呉の高グリシン血症<sup>3)</sup>、鈴木・青木のホロカルボキシラーゼ合成酵素欠損症<sup>4)</sup>などを挙げることができる。遺伝子変異のカタログとして知られるウェブサイトの Human Gene Mutation Database (<http://archive.uwcm.ac.uk/uwcm/mg/hgmd0.html>) をみると、これらの疾患を記載したページの冒頭に、わたしたちが遺伝子変異を最初に報告した旨が記されており、国際的な競争の

中で得た教室の成果の一端が記録されている(図1)。

## III. 遺伝子解析研究から臨床の場における遺伝子診断へ

わたしたちの遺伝子変異解析研究の成果は、実際の臨床の場で有効に活用されている。例えば、中鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症は欧米白人に多く見られ(わたしたちの調査では、英国人の40人に1人が保因者<sup>5)</sup>)、しばしば乳幼児突然死に似た病像を示す代謝異常症である。その病因変異の90%はたった1種類であ



Welcome to the Human Gene  
Mutation Database at the Institute of  
Medical Genetics in Cardiff

## Medium chain acyl CoA dehydrogenase deficiency

Acyl-CoA-dehydrogenase, medium chain  
Gene symbol: ACADM  
Location: 1p31

Mutations in this gene were first reported in 1990  
*Matsubara (1990) Biochem Biophys Res Commun 171, 498*

## Hyperglycaemia, non-ketotic

Glycine dehydrogenase (glycine cleavage system protein P)  
Gene symbol: GLDC  
Location: 9p

Mutations in this gene were first reported in 1991  
*Kure (1991) Biochem Biophys Res Commun 174, 1176*  
*Hiraga (1991) Mol Biol Med 8, 65*

## Multiple carboxylase deficiency (Holocarboxylase synthetase deficiency)

Holocarboxylase synthetase  
(biotin-[propionyl-coenzyme A-carboxylase (ATP-hydrolysing)] ligase)  
Gene symbol: HLCS  
Location: 21q22.1

Mutations in this gene were first reported in 1994  
*Suzuki (1994) Nat Genet 8, 122*

図1. ヒト遺伝子変異データベースのホームページから。

ることが判明したため、本疾患の診断に遺伝子検査が広く用いられるようになった。また、新生児期に重篤な神経症状を呈する高グリシン血症はフィンランドで発生頻度が高いが、これも高頻度変異の検出による遺伝子診断が有用である<sup>6)</sup>。ホロカルボキシラーゼ合成酵素欠損症については、その酵素診断や遺伝子診断の依頼が各国から寄せられている<sup>4,7)</sup>。このように、遺伝性疾患は、各疾患の発生頻度は低いものの、きわめて多種類にわたる（現在、約1万種類の遺伝性疾患が知られている）ため、国境をこえて確定診断を依頼されることもしばしばである。

日本人集団における遺伝子診断システムを確立した例としては、糖原病I型やフェニルケトン尿症を挙げることができる<sup>8,9,10)</sup>。これらの疾患の病因酵素は肝臓で発現しているため、肝生検を行わずに血液1滴で確定診断できる遺伝子検査の臨床的意義は大きい。さらに、小児科との共同研究でこれらの疾患の遺伝子解析を行う過程において、従来の臨床診断や生化学診断で見逃されていた新しい疾患サブクラスを同定した。特に、従来、知能障害を防止するためには食事療法しか選択の余地がなかったフェニルケトン尿症において、薬物療法への道が開かれようとしており、現在注目を浴びている<sup>10)</sup>。

#### IV. 遺伝子診断法の開発

これまでの遺伝子診断法は、いまだ研究室レベルの手技から脱皮できておらず、臨床の場で気軽に行える状況にはない。今後、遺伝子診断を臨床の場により広く生かすために、わたしたちは新しい遺伝子診断法の開発にも取り組んできた。そのひとつに、TaqMan-ASA法と名づけた遺伝子変異同定法があり、各種遺伝性疾患の診断や、SNPの迅速簡便な検出法として活用している<sup>11)</sup>。現在、究極のベッドサイドにおける遺伝子診断法を目指して新しい手法の検討を行っている。

#### V. 遺伝性疾患原因遺伝子の解明はまだ始まったばかりである

上述のように、現在、約1万種類知られている遺伝性疾患のうち、その原因遺伝子が解明されているのはまだほんのごく一部にしか過ぎない。これまでわたしたちは、先天性代謝異常症を中心に研究を行ってきたが、最近ではより一般的な遺伝性疾患に研究対象を広げている。たとえば、耳鼻科との共同で行った日本人先天性難聴の遺伝子解析では、そのかなりの部分がコ

ネキシン26遺伝子の特定の変異によることを明らかにした<sup>12)</sup>。この変異は広くアジアに起源をもつもので、驚いたことにわたしたち日本人一般集団の70人に一人が変異の保因者であることが判明している。

さらに、現在、多因子遺伝病と考えられる疾患（唇裂・口蓋裂の発症に関連する遺伝子～形成外科との共同研究、喘息の発症に関連する遺伝子～小児科、内科との共同研究）についても研究を進めている。これらの疾患は、従来のメンデル遺伝病とは異なったアプローチが求められるが、教室の鈴木らが大量のSNP解析と多変量解析を駆使することによって、すでにその一端を明らかにしている。今後、いわゆる生活習慣病の遺伝的側面の解明にもこれらの情報処理が有用であると考えられる。

また、遺伝性疾患の研究にあたっては、その病態解明と治療法の検討にあたって疾患モデル動物の作成も重要な課題である。すでに、教室の呉らが高グリシン血症モデルマウスをはじめとするいくつかの遺伝子改変マウスを作成し、新たな知見を得ている。今後、治療法の開発にも有用であると考えられる。

#### VI. 遺伝子治療の応用研究

わたしたちの研究室では、これまでの遺伝性疾患解析の歴史を踏まえて、遺伝性疾患の臨床における最終目標である「治療」も視野に入れて研究を行ってきた。フェニルケトン尿症モデルマウスでは、組換えアデノウイルスを用いて、その表現型を変えることに成功している<sup>13)</sup>（図2）。ちなみに、東北大学で遺伝子治療のための組換えアデノウイルスを自作したのは、おそらくこれが最初であろう。胎児遺伝子治療も、今後発展が期待される分野である。産婦人科との共同研究により、臍帯静脈経由の遺伝子導入により胎児組織における高率な遺伝子発現を確認している<sup>14)</sup>。しかし、残念ながら組換えアデノウイルスによる遺伝子治療は米国で死亡例をひきおこしたため、ウイルスベクターの見直しが必要となっている。

#### VII. 遺伝カウンセリング

臨床の現場への遺伝子診断の急速な普及に伴い、その功罪がクローズアップされてきている。遺伝子診断は、個々人の身体的设计図という究極の個人情報をもたらすものであり、ときに将来の遺伝性疾患発症を予知することも可能である。また、本人のみならず、血縁関係にある人もその遺伝子を共有しているという



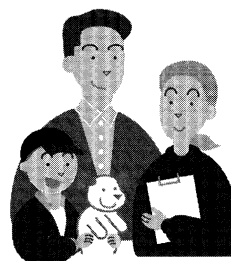
**無治療      遺伝子治療後**

図2. フェニルケトン尿症モデルマウスの遺伝子治療。遺伝子治療後のマウス(右)では、色素欠乏症状の改善がみられる。

特徴がある。したがって、検査結果がその人や家族にとって耐えがたい重荷となる場合もあり、遺伝カウンセリングの重要性が再認識されている。

従来、遺伝カウンセリングは、先天奇形や染色体異常などの限られた疾患を対象に、産科・小児科の外来の一部としておこなわれていた。最近では、内科・外科領域を問わずあらゆる診療分野で必要となってきた(図3)。これまでの日本の医学教育や医療の現場では、臨床遺伝学教育がおそなりにされてきたため、遺

## 東北大学医学部附属病院 遺伝カウンセリングのご案内



遺伝や遺伝病についてお悩みですか？

図4. 院内向けの遺伝カウンセリング案内パンフレット(表紙)

伝医療は先進諸国に比べて著しく見劣りがしている。今後、遺伝子医療の普及にともない、その充実が重要課題である。ようやくわが国でも厚生労働省班会議(古山班)を中心に、臨床遺伝専門医制度が発足することになった。東北大学医学部附属病院でも、遺伝カウンセリング室を設けるなど遺伝子医療にむけて整備を進めている(図4)。

## VIII. おわりに

わたしたちの研究室では、今後ともヒト遺伝子と疾病に関わる研究テーマであれば、他教室との共同研究を積極的に受け入れていきたいと考えています。「ヒト遺伝子」という名の金鉱と一緒に発掘してくれる意欲ある人たちの参加を広く募集するとともに、諸先生方の暖かいご支援をお願いする次第です。

なお、本稿で紹介した研究は、成澤教授のもとで、研究室スタッフである呉 繁夫、鈴木洋一、青木洋子、平塚真弘(現・薬学部)と、以下の大学院生・研究生らによって築かれたものである：赤石 洋、赤沼 順、池田博行、一戸明子、遠藤仁司、大友 淳、菅野貴世史、許 立慶、工藤貴之、栗原由紀子、侯 殿昌、小島加

### 遺伝カウンセリングの変遷

対象疾患: 先天奇形 染色体異常	→	Common disease 成人期発症疾患
専門分野: 産科・小児科	→	全診療科
提供情報: 確率論的 情報提供	→	遺伝子検査

図3. 遺伝カウンセリングの変遷。遺伝子診断の普及によって、遺伝カウンセリングの対象とその内容は大きく変わりつつある。

奈子, 坂田芳之, 坂本 修, 邵 晨深, 新家利一, 妹尾匡人, 高野英昭, 高橋和俊, 高柳 勝, 千葉 靖, 長崎 裕, 藤井邦裕, 正宗 淳, 三上 仁, 武藤嘉子, 姚野崎, 楊 雪, 楊 雪梅, 李 雪, 綿谷かおる。また, 研究の補佐をしてくれた方々にも感謝します: 菅原道子, 大澤久美子, 川口多佳子, 佐藤郁子, 成田久美, 松本朋子。

## 文 献

- 1) Matsubara, Y., Kraus, J.P., Yang-Feng, T.L., et al. (1986) Molecular cloning of cDNAs encoding rat and human medium-chain acyl-CoA dehydrogenase and assignment of the gene to human chromosome 1. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **83**, 6543-6547.
- 2) Matsubara, Y., Narisawa, K., Miyabayashi, S., et al. (1990) Identification of a common mutation in patients with medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **171**, 498-505.
- 3) Kure, S., Narisawa, K. and Tada, K. (1991) Structural and expression analyses of normal and mutant mRNA encoding glycine decarboxylase: three-base deletion in mRNA causes nonketotic hyperglycinemia. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **174**, 1176-1182.
- 4) Suzuki, Y., Aoki, Y., Ishida, Y., et al. (1994) Isolation and characterization of mutations in the human holocarboxylase synthetase cDNA. *Nature Genet.*, **8**, 122-128.
- 5) Matsubara, Y., Narisawa, K., Tada, K., et al. (1991) Prevalence of K329E mutation in medium-chain acyl-CoA dehydrogenase gene determined from Guthrie cards. *Lancet*, **338**, 552-553.
- 6) Kure, S., Takayanagi, M., Narisawa, K., et al. (1992) Identification of a common mutation in Finnish patients with nonketotic hyperglycinemia. *J. Clin. Invest.*, **90**, 160-164.
- 7) Yang, X., Aoki, Y., Li, X., et al. (2001) Structure of human holocarboxylase synthetase gene and mutational spectrum of holocarboxylase synthetase deficiency. *Hum. Genet.*, **109**, 526-534.
- 8) Akanuma, J., Nishigaki, T., Fujii, K., et al. (2000) Molecular diagnosis of 51 Japanese patients with glycogen storage disease type Ia: characterization of splicing mutations by analysis of ectopically transcribed mRNA from lymphoblast. *Am. J. Med. Genet.*, **91**, 107-112.
- 9) Hou, D.-C., Kure, S., Suzuki, Y., et al. (1999) Glycogen storage disease type Ib: structural and mutational analysis of the microsomal glucose-6-phosphatase transporter gene. *Am. J. Med. Genet.*, **86**, 253-257.
- 10) Kure, S., Hou, D.-C., Ohura, T., et al. (1999) Tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. *J. Pediatr.*, **135**, 375-378.
- 11) Fujii, K., Matsubara, Y., Akanuma, J., et al. (2000) Mutation detection by TaqMan-allele specific amplification: application to molecular diagnosis of glycogen storage disease type Ia and medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Hum. Mutat.*, **15**, 189-196.
- 12) Kudo, T., Ikeda, K., Kure, S., et al. (2000) Novel mutations in the connexin 26 gene (GJB2) responsible for childhood deafness in the Japanese population. *Am. J. Med. Genet.*, **90**, 141-145.
- 13) Nagasaki, Y., Matsubara, Y., Takano, H., et al. (1999) Reversal of hypopigmentation in phenylketonuria model mice by adenovirus-mediated gene transfer. *Pediatr. Res.*, **45**, 465-473.
- 14) Senoo, M., Matsubara, Y., Fujii, K., et al. (2000) Adenovirus-mediated *in utero* gene transfer in mice and guinea pigs: tissue distribution of recombinant adenovirus determined by quantitative TaqMan-polymerase chain reaction assay. *Mol. Genet. Metab.*, **69**, 269-276.